

## Nipradilol の血管拡張作用機序に関する研究

著者	河田 光雄
号	2728
発行年	1995
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/21160">http://hdl.handle.net/10097/21160</a>

氏 名（本籍）                      かわ                      だ                      みつ                      お  
河                      田                      光                      雄

学 位 の 種 類                      博                      士                      （ 医                      学 ）

学 位 記 番 号                      医                      第                      2 7 2 8                      号

学位授与年月日                      平 成                      7 年                      3 月                      8 日

学位授与の条件                      学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴                      昭 和                      45 年                      3 月                      25 日  
東北大学医学部薬学科卒業

学 位 論 文 題 目                      Nipradilol の血管拡張作用機序に関する研究

（主 査）

論文審査委員                      教授 平                      則 夫                      教授 渡 邊 建 彦

教授 白 土 邦 男

## 論 文 内 容 要 旨

$\beta$ -遮断薬は高血圧と狭心症に対する有効性が確立されているが、特に急性期における冠血管抵抗と末梢血管抵抗の増大が臨床上の有用性を制限している。新規抗高血圧薬、抗狭心症薬として開発された nipradilol はその化学構造の中にニトロキシ基を組み込むことによって  $\beta$ -遮断作用と nitroglycerin 様血管拡張作用の両方を持たせることを可能にした特異な  $\beta$ -遮断薬である。本研究は nipradilol の持つ血管拡張作用の特性と機序を解明することを目的として行ったものである。

麻酔開胸犬を用いた実験において、nipradilol の静脈内投与時の心行動態におよぼす作用を  $\beta$ -遮断薬の propranolol, nadolol,  $\alpha$ -遮断薬の prazosin と比較検討し、次の結果を得た。Nipradilol は血圧、心拍数、静脈還流、心拍出量を著明に減少させたが右房圧は変化させなかった。Propranolol と nadolol は心拍数を減少させ、静脈還流、心拍出量を軽度減少させたが血圧を変えず、右房圧は上昇させた。Prazosin は血圧、静脈還流、心拍出量、右房圧を減少させたが心拍数は変えなかった。Nipradilol の血圧下降作用、静脈還流減少作用は propranolol, nadolol, prazosin の前処置後でも見られた。この結果から nipradilol は主に静脈系に対する直接的な血管拡張作用により静脈還流、心拍出量を減少させ、急性降圧作用を現わすことが示された。

次に摘出イヌ大腿動脈を用いた実験で血管の張力と cyclic nucleotides 含量の関係を調べることによって細胞内セカンドメッセンジャーとしての cyclic AMP (cAMP) と cyclic GMP (cGMP) の関与の有無を検討し、次の結果を得た。PGF<sub>2 $\alpha$</sub> あるいはKClで収縮させた摘出イヌ大腿動脈において nipradilol は濃度に依存した張力低下を示し、同時に cGMP 含量を有意に増加させた。一方 cAMP 含量は nipradilol によって全く影響されなかった。Nitroglycerin についても nipradilol と同様の結果が得られた。この結果から nipradilol は nitroglycerin および他の硝酸エステル類と同様に cGMP の増加を介して血管弛緩作用を現わすことが示された。

さらに Ca<sup>2+</sup> 感受性蛍光色素 Fura-2 を負荷した摘出イヌ冠動脈を用いた実験において血管平滑筋の張力と細胞内 Ca<sup>2+</sup> 濃度 ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) を調べることによって nipradilol が細胞内 Ca<sup>2+</sup> 濃度あるいは収縮系の Ca<sup>2+</sup> 感受性を修飾するかどうかについても検討を加え、次の結果を得た。この実験において、nipradilol は 30mM およびそれ以上の高濃度 KCl によって収縮したイヌ冠動脈を濃度依存的に弛緩させたが細胞内 Ca<sup>2+</sup> 濃度には影響を与えなかった。また nipradilol は各種濃度の KCl により脱分極の程度を変えることによって得られた [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>-張力関係曲線を右方すなわち高 [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 側に移動させた。Nipradilol に見られたこのような作用の特性は

nitroglycerin の作用特性と極めて類似していた。これらの結果から nipradilol は細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度減少に依存しない血管弛緩反応を示し、その機序として収縮要素の  $\text{Ca}^{2+}$  感受性を低下させる作用のあることが示唆された。Nipradilol の脱ニトロ体である denitro-nipradilol は収縮張力と細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度のいずれに対しても影響を与えなかったことから、nipradilol の血管弛緩作用にはニトロキシ基の存在が重要な役割を果たしていることが明らかになった。

Nipradilol は  $\beta$ -遮断作用の他に前負荷減少作用や急性降圧作用を示すことから何らかの血管拡張作用を有することは知られていたが、その機序については明らかにされていなかった。本研究では nipradilol の急性の降圧作用機序が静脈系に対する直接的な血管拡張作用による静脈還流の減少であること、血管拡張作用機序としては cGMP が関与しており、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度減少に依存しない血管弛緩作用を示すことを明らかにした。本研究は nipradilol が従来の  $\beta$ -遮断薬には見られない特性を持つことを明らかにしたことで意義があると考ええる。

## 審 査 結 果 の 要 旨

本論文において、その血管拡張作用機序の解明を試みたニプラジロールは、非選択性 $\beta$ 遮断薬の欠点であるところの、血管平滑筋の $\beta_2$ 受容体遮断による冠血管抵抗増大と末梢血管抵抗増大を除くために、 $\beta$ 遮断薬の化学構造の中にニトロキシ基を組み込み、これによって、 $\beta$ 受容体遮断と共に血管拡張をも図ろうとして作られたものである。事実、このニプラジロールは $\beta$ 受容体遮断作用に加えて、血管拡張作用をもつことが見出されている。しかし、この血管拡張作用が、ニトロキシ基をもつ化合物の代表であるニログリセリンに似ているのかどうかの厳密な詰めは行われていなかった。本論文は、イヌの丸ごと実験から、摘出血管を用いての血管平滑筋細胞内サイクリックヌクレオチド及び細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の変化の測定の実験までを行い、ニプラジロールの血管拡張作用の機序の解明を行ったものである。

麻酔開胸犬におけるニプラジロールの静脈内投与の主な効果は血圧、心拍数、静脈還流、心拍出量の著明な減少であり、右心房圧上昇の弱心効果は検出されなかった。このようなニプラジロールの作用スペクトルは純粋な $\beta$ 遮断薬や $\alpha$ 遮断薬と異なるものであり、特に血圧下降作用と静脈還流・心拍出量減少作用は、 $\beta$ 受容体遮断、 $\alpha$ 受容体遮断後においてもみられた。これらの作用はニログリセリンに酷似し、ニプラジロールのニトロキシ基が作用を発現しているものと考えた。

この仮説を検証するために、本論文においては、摘出イヌ大腿動脈を用い、血管弛緩作用とサイクリックヌクレオチドとの関係を調べ、ニログリセリンと同様に、血管弛緩作用は細胞内cGMPの増加を介することを明らかにした。

ニプラジロールの血管弛緩作用機序がニログリセリンと同様ならば、細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度を変化させることなく、弛緩作用を表わす筈である。本論文において、 $\text{Ca}^{2+}$ 感受性蛍光色素 Fura-2 を負荷した摘出イヌ冠動脈を用い、本学位申請者らが既にニログリセリンで得ている結果と同様な結果を得た。

以上のように、イヌの丸ごと実験から血管平滑筋細胞収縮・弛緩のセカンドメッセンジャー系の測定まで行い、ニプラジロールの血管拡張作用がその化学構造に組み込まれたニトロキシ基に基づくことを明らかにした本論文は博士論文に値する。